

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 15

Traitement de la Maladie
de Nicolas-Favre
par l'antigène de Frei,
en injections intra-dermiques

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 24 Juin 1938

PAR

Szymon KESZBAUM

Né le 21 Septembre 1913, à Lodz (Pologne)

Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Montpellier
(Mention Médecine)

Examineurs de la Thèse	{	MARGAROT, professeur, <i>Président</i>	{	<i>Assesseurs</i>
		JEANBRAU, professeur		
		BAUMEL, agrégé		
		P. RIMBAUD, agrégé		

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DU PROGRES

7, Rue Castel-Moton - Téléphone 51-85

1938

Traitement de la Maladie
de Nicolas-Favre
par l'antigène de Frei,
en injections intra-dermiques



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 15

Traitement de la Maladie de Nicolas-Favre par l'antigène de Frei, en injections intra-dermiques

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 24 Juin 1938

PAR

Szymon KESZBAUM

Né le 21 Septembre 1913, à Lodz (Pologne)

Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Montpellier
(Mention Médecine)

Examineurs de la Thèse	{	MARGAROT, professeur, <i>Président</i>	{	<i>Assesseurs</i>
		JEANBRAU, professeur		
		BAUMEL, agrégé		
		P. RIMBAUD, agrégé		

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DU PROGRES
7, Rue Castel-Moton - Téléphone 51-85

1938

Personnel de la Faculté

PROFESSEURS

Anatomie	MM. J. DELMAS
Histologie	TURCHINI
Physiologie	HEDON
Chimie biologique, médicale et Toxicologie	CRISTOL
Physique médicale	PECH
Anatomie pathologique	GRYNFELTT
Microbiologie	LISBONNE
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES
Thérapeutique et matière médicale	BOUDET
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH
Hygiène	CARRIEU
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET
Clinique médicale	GIRAUD
	RIMBAUD
Clinique chirurgicale	MASSABUAU, <i>assesseur</i>
Clinique obstétricale	RICHE
Clinique des maladies mentales et nerveuses	P. DELMAS
Clinique des maladies des enfants et hygiène du premier âge	EUZIERE, <i>doyen</i>
Clinique de dermatosyphiligraphie	LEENHARDT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MARGAROT
Clinique des maladies des voies urinaires	ETIENNE
Clinique gynécologique	JEANBRAU
Clinique ophtalmologique	LAPEYRE
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	N.
Radiologie (Ch. de c.)	TERRACOL
Anatomie (chargé de cours)	LAMARQUE
Histologie (chargé de cours)	LAUX
	GRANEL

HONORIAT

Professeurs honoraires :

MM. RODET, TEDENAT, VALLOIS, FORGUE.
ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES, GALAVIELLE, VIRES, BOSCH, VILLARD

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Histoire Naturelle médicale	MM. HARANT, Dr.
Pathologie Médicale et clinique propédeutique médicale	BAUMEL, ag
Clinique propédeutique médicale	P. RIMBAUD, agr.
Clinique des maladies contagieuses	JANBON, agr.
Clinique phthisiologique	BOUDET, prof.
Pathologie expérimentale	GUIBAL, agr.
Pathologie externe	MOURGUE-MOLINES, agr.
Médecine opératoire	SOUBEIRAN, agr. libre.
Accouchements	COLL DE CARRERA, agr. lib.
Ophtalmologie	DEJEAN, agr.
Stomatologie	WATON, Dr.

AGREGES EN EXERCICE

Bactériologie	M. CARRERE.
Médecine	MM. JANBON.
	BAUMEL
	P. RIMBAUD.
	LAFON, ch. d'agr.
	BOUCOMONT, ch. d'agr.
Chirurgie	AIMES.
	MOURGUE-MOLINES.
	GUIBAL.
	ROUX.
Ophtalmologie	M. DEJEAN.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MARGAROT, professeur, <i>président</i>	BAUMEL, agrégé
JEANBRAU, professeur	P. RIMBAUD, agrégé

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA GRAND'MERE

A MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE ET A MA MERE

Faible témoignage de mon profond amour et de ma reconnaissance pour tous les sacrifices qu'ils se sont imposés.

A MA SŒUR ET A MES FRERES

A MES ONCLES, A MES TANTES

A LEURS FAMILLES

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. BORUCHOWICZ

En le remerciant de l'intérêt qu'il nous a toujours porté.

A MADAME ET A MESDEMOISELLES RUDIN

Dont le soutien moral m'a si puissamment aidé pour l'achèvement de mes études.

Hommage reconnaissant pour les multiples preuves de leur affection toute désintéressée.

S. K.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MARGAROT

Professeur de clinique dermatologique

Chevalier de la Légion d'Honneur

Hommage de notre vive reconnaissance au Maître qui nous a inspiré ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude pour toutes les leçons et les encouragements qu'il nous a prodigués.

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANBRAU

*Professeur de la clinique des maladies
des voies urinaires*

Commandeur de la Légion d'honneur

*Pour l'honneur qu'il nous a fait
en acceptant de faire partie de notre jury de thèse.*

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE
BAUMEL

Chevalier de la Légion d'honneur

*Pour l'accueil bienveillant qu'il
nous a toujours réservé.*

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE
P. RIMBAUD

*Dont l'inépuisable complaisance
a souvent été mise à contribution
au cours de l'élaboration de ce tra-
vail.*

*Qu'il soit assuré de notre très
vive gratitude.*

A NOS MAÎTRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR RAVOIRE

Chef de clinique dermatologique

*Pour les conseils quotidiens qu'il
nous a prodigués dans le service de
dermatologie.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR DEVEZE

A MONSIEUR LE DOCTEUR DESMONTS

Chevalier de la Légion d'honneur

*Dont les consultations nous fu-
rent très profitables.*

A MES AMIS

S. K.

Introduction

La maladie de Nicolas-Favre, maladie aux multiples manifestations cliniques et qui se répand chaque jour davantage, a été traitée par la chimio-thérapie, la physio-thérapie, la bio-thérapie et par la chirurgie. Chacune de ces méthodes thérapeutiques a connu un temps de vogue, suivi d'un déclin et parfois d'un retour de faveur. Les préférences des auteurs vont actuellement à la chimio-thérapie, à la radio-thérapie et à l'exérèse chirurgicale. Cependant, le traitement par les méthodes biologiques présente de nombreux avantages et a permis d'obtenir des résultats, particulièrement encourageants.

Le premier essai du traitement biologique fut entrepris par Delbet, Beauvy et Menegaux en 1923. Les travaux désormais classiques de Levaditi, Ravaut, d'Ellerström et Wassen apportant la preuve de la spécificité du virus lymphogranulomateux, permirent d'envisager la possibilité d'une thérapeutique étiologique.

La réaction spécifique de la quatrième maladie vénérienne a été décrite en 1925, par Frei.

Deux ans plus tard, Milan Kitchevatz publie deux observations de deux malades atteints de maladie de Nicolas-Favre, traités avec succès par les injections sous-cutanées d'antigène de Frei.

En 1931, Sven Hellerström pratique les injections intra-veineuses d'antigène. Levaditi, Ravaut et Maisler en France, Gay Prieto et De Gregorio à l'étranger, utilisent la même voie d'introduction d'antigène chez leurs malades atteints de la maladie de Nicolas-Favre.

D'autres voies d'administration d'antigène ont été préconisées par: Ionescu-Mihaesti, Tzoupa, Wisner et Longin. Ces auteurs font des injections intra-musculaires, tandis que Jausion préconise les injections intra-ganglionnaires d'antigène.

Par contre, aucune publication n'a été consacrée à la thérapeutique par les injections intra-dermiques. Déjà en 1931, notre Maître le Professeur Margarot avec les docteurs Devèze et Plagniol avaient fait avec succès une tentative thérapeutique par des injections intra-dermiques d'antigène préparé avec le pus du malade lui-même; mais ces résultats ne furent publiés qu'en 1936 avec notre Maître le Professeur P. Rimbaud, à l'occasion de nouveaux cas observés dans le service de dermato-syphiligraphie. Récemment nos Maîtres les Professeurs Margarot et P. Rimbaud, à la Réunion Dermatologique de Marseille du 3 mars 1938, ont apporté des observations des malades guéris par cette méthode.

Nous envisagerons au cours de notre étude les divers antigènes que l'on peut utiliser, la technique suivie et les résultats obtenus du point de vue local et général. Nos recherches n'ont encore porté que sur un nombre restreint de cas. Mais il n'est pas prématuré de dire que les résultats encourageants que nous avons pu noter justifient ce travail.

Chapitre Premier

Antigènes employés

Les antigènes employés sont de deux sortes :

A) *Antigène simien.*

B) *Antigène humain.*

A) *L'antigène simien.* — Préparé à l'Institut Pasteur par M. le Professeur Levaditi, l'antigène est constitué par des issues de broyage des méninges et de l'écorce cérébrale de singes inoculés de virus lymphogranulomateux puis mis en suspension dans l'eau physiologique. L'atténuation de cet antigène est faite par tyndalisation. Injecté par voie intra-dermique, l'antigène donne des réactions positives, chez des malades atteints de la maladie de Nicolas-Favre.

B) *Antigène humain.* — Il semble que l'on ait tout avantage à se servir d'un antigène humain. En effet, il est plus spécifique, plus adapté à l'organisme humain et par conséquent beaucoup plus capable d'entraîner des réactions favorables que l'on recherche. D'autre part, sa préparation facile permet d'avoir immédiatement les quantités nécessaires à une thérapeutique.

Plusieurs méthodes de préparation ont été préconisées :

— Les premières utilisent le bubon lymphogranulomateux lui-même après l'extirpation chirurgicale.

— Les secondes utilisent le pus retiré par ponction d'un bubon lymphogranulomateux.

A première vue, il semble que pour préparer l'antigène il faille chercher le virus là où il se trouve, c'est-à-dire dans le ganglion. C'est ce qui a déterminé Delbet, Beauvy et Menegaux, Dind à utiliser les ganglions, qu'ils avaient extirpés chirurgicalement pour la préparation de leurs antigènes.

Plusieurs techniques ont été préconisées, que nous allons relater brièvement :

Delbet, Beauvy et Menegaux extirpent chirurgicalement un ganglion lymphogranulomateux, qui est desséché, broyé dans l'eau physiologique, ensuite filtré et atténué par chauffage.

Dind prépare l'antigène comme un extrait tissulaire d'un ganglion lymphogranulomateux, broyé dans du sérum physiologique ou du bouillon.

Nicolas, Favre et Lebeuf emploient un antigène glycéринé, fait soit avec du pus du bubon, soit avec de l'extrait ganglionnaire conservé dans la glycérine et dans l'eau distillée en parties égales.

Mais, il semble que l'on puisse simplifier encore le mode de préparation de l'antigène, c'est le procédé qui

consiste à utiliser le pus du ganglion lymphogranulomateux. On évite ainsi toute intervention inutile et, comme nous le verrons par la suite, la quantité du matériel à utiliser et que l'on obtient par la ponction est suffisante.

Frei recueille le pus par ponction aseptique d'un ganglion lymphogranulomateux. Le pus est dilué dans huit parties de sérum physiologique et chauffé pendant deux heures à 60°, puis une heure à la même température.

Milan Kitchevatz fait la dilution du pus et du sérum physiologique en parties égales, puis chauffe pendant quatre, six, huit et douze heures à 56°.

L'antigène, que nous avons utilisé était préparé par les soins du Docteur Devèze, chef de laboratoire de sérologie à l'Institut Bouisson-Bertrand, à Montpellier.

La technique qui a été utilisée est la suivante :

Avant toute fistulisation, afin d'éviter les germes provenant d'infections secondaires, on recherche parmi les ganglions inguinaux celui ou ceux qui présentent l'aspect poradénique classique. A ce stade, au-dessous des téguments, déjà violacés, le pus est en quantité suffisamment grande pour fluctuer sous le doigt, qui palpe la région. On sent alors un ganglion excavé à son centre, c'est à ce niveau qu'il faudra pratiquer la ponction. Il convient de se servir d'une aiguille à injections intra-musculaires n° 12, que l'on enfonce à quelque distance au-dessus du bubon afin d'éviter la fistulisation secondaire; on chemine jusqu'au contact du puits ganglionnaire, l'aspiration étant en général facile. A la fin de l'opération la région est complètement excavée et le

ganglion vidé du pus qu'il contient. Il convient d'utiliser aussi rapidement que possible le pus retiré par ponction. Il faut savoir qu'une quantité minima est nécessaire, si l'on veut pouvoir se servir du pus d'une manière utile. Cette quantité minima est de 3 cm³. Si la ponction d'un ganglion ne suffit pas, on la répète sur un autre ganglion, qui sera au même stade d'évolution.

Le pus recueilli aseptiquement est immédiatement porté au laboratoire et traité de la manière suivante: après dilution dans cinq parties d'eau physiologique, le tout est chauffé au bain marie à 56° pendant une heure, trois fois, à 24 heures d'intervalle. Puis mis en ampoules de 0 cm³ 5. Ces ampoules sont conservées à la glacière.

Les inconvénients sont minimes et peuvent être considérés comme nuls; quant aux avantages, c'est d'abord un auto-antigène qui sera plus actif que l'antigène simien, ensuite sa préparation facile est à la portée de tout laboratoire.

Mentionnons tout de suite, que seuls les antigènes préparés suivant la méthode de Frei et l'antigène simien sont actifs. Les autres, tel que l'antigène glycéринé, semblent posséder un pouvoir antigénique faible, puisque la glycérine, comme l'ont montré Levaditi, Cachera et Mlle Schoen dans leurs expériences, stérilise le pus granulomateux. La chaleur au-dessus de 60° fait perdre à l'antigène toute son activité thérapeutique et antigénique (Frei, Hellerström).

Chapitre II

Techniques de l'utilisation de l'Antigène de Frei dans un but thérapeutique

REACTIONS OBSERVEES SUIVANT LE MODE D'ADMINISTRATION DE L'ANTIGENE

Les techniques d'utilisation de l'antigène de Frei dans un but thérapeutique sont les suivantes :

- I. *Injections intra-veineuses.*
- II. *Injections sous-cutanées.*
- III. *Injections intra-ganglionnaires.*
- IV. *Injections intra-dermiques.*

I. *Injections intra-veineuses.* — Sven Hellerström a pratiqué le premier des injections intra-veineuses d'antigène humain, puis Gay Prieto et De Gregorio l'ont suivi. En France Levaditi, Ravaut et Maisler pratiquent les injections intra-veineuses de l'antigène simien préparé à l'Institut Pasteur par Monsieur le Professeur Levaditi. Cet antigène étant trop concentré en

albuminoïdes pour l'utiliser dans un but thérapeutique en injections intra-veineuses, ils en font une dilution dans de l'eau physiologique.

Administré d'abord à la dose de 0 cm³ 2 puis tous les 3 ou 4 jours, Levaditi, Ravaut et Maisler augmentent graduellement cette dose jusqu'à concurrence de 2 cm³. Chaque injection est suivie entre la dixième et dix-huitième heure d'une ascension thermique. Après la première injection, la courbe thermique monte à 39°, 40°, puis diminue d'intensité après les injections suivantes. « Il n'est pas rare de voir un deuxième clocher thermique vers la 36^e ou 40^e heure, en général moins élevé que le précédent ». La réaction thermique s'accompagne de céphalée, courbature, insomnie et fatigue, parfois de choc avec leucopénie et hypotension artérielle. L'ensemble clinique a été dénommé par Ravaut « l'hémoréaction ».

II. *Injectons sous-cutanées.* — Delbet, Beauvy et Ménégaux injectent par voie sous-cutanée le broyage des ganglions lymphogranulomateux desséchés, filtrés et chauffés. Chaque injection est suivie d'une réaction thermique notable, 39° environ.

Nicolas, Favre et Lebeuf injectent par voie sous-cutanée l'antigène glycérimé et constatent une faible réaction thermique.

Les injections sous-cutanées d'antigène humain ont été pratiquées par Milan Kitchevatz, Altman et Filot ; ils remarquent une ascension thermique de 38° à 39° et une augmentation de la douleur à la palpation de l'adénopathie après chaque injection ; ces réactions s'atténuent après les injections suivantes.

III. *Injectons intra-ganglionnaires.* — Récemment Jausion a utilisé les injections intra-ganglionnaires d'une goutte de l'antigène simien et constate « une réaction thermique, 37°9 à 39°4, avec céphalée, inappétence. Le lendemain, après une nuit assez agitée, les masses ganglionnaires ont disparu. A la deuxième injection, une semaine plus tard, toujours par voie intra-ganglionnaire, le malade n'a pas présenté les réactions ci-dessus décrites ». Cette constatation a été faite par tous ceux qui ont utilisé les divers modes d'administration d'antigène.

Comme nous venons de le voir, les auteurs sont d'accord sur deux points: les injections d'antigène soit humain, soit simien, pratiquées par voies intra-veineuse, sous-cutanée ou intra-ganglionnaire sont suivies de réactions à la fois locales et générales, qui s'atténuent à la deuxième ou troisième injection. Parfois ces réactions peuvent faire totalement défaut.

IV. *Injectons intra-dermiques*

A) TECHNIQUE

Pour faire une intra-dermo-réaction à l'antigène de Frei, il est indispensable d'utiliser une seringue de Barthélemy ou une seringue ordinaire ne servant que pour cet usage. Elle doit être stérilisée isolément ainsi que l'aiguille par ébullition. Sézary et George Lévy conseillent aussi de laver soigneusement la seringue à l'éther et à l'eau distillée et de stériliser ensuite.

La technique de notre méthode est très simple. L'antigène utilisé pour les injections intra-dermiques est

l'antigène du malade lui-même, toutes les fois que celui-ci arrive dans le service avant la fistulisation des bubons, ou bien l'antigène simien de l'Institut Pasteur dans le cas contraire. Les injections sont pratiquées dans la région deltoïdienne aux doses de 1 à 2 dixièmes de centimètre cube, avec toutes les précautions mentionnées ci-dessus. Les injections sont faites d'abord tous les 5 ou 6 jours, puis plus espacées : une par semaine.

B) REACTIONS

Chaque injection est suivie dans les 24 ou 48 heures de l'apparition d'une papule très infiltrée, rouge vif ou foncé, entourée d'un halo érythémateux. Par la suite elle s'atténue et disparaît vers le 12^e ou 15^e jour qui suit sa formation, laissant à sa place une coloration rougeâtre ou brunâtre qui persiste encore un mois. C'est en somme la réaction habituelle qui suit l'intra-dermo-réaction. Mais, fait caractéristique, après la 4^e ou 5^e injection, la réaction locale au niveau de l'injection s'estompe et peut faire totalement défaut.

CONCLUSIONS

L'inocuité de cette méthode de traitement, l'absence de réactions générales et locales autres que la papule dermique, tels sont les principaux points caractéristiques de notre méthode. Si vraiment les résultats sont aussi bons qu'avec les injections intra-veineuses, cette méthode présente un réel avantage, pour être utilisée chez des malades atteints de maladie de Nicolas-Favre. A l'appui de ces recherches nous apportons 9 observations, dont 8 observations du service de notre Maître Monsieur le Professeur Margarot, et une due à l'obligeance de notre Maître Monsieur le Professeur Baumel.

Dans un chapitre ultérieur nous nous efforcerons d'envisager le mode d'action des injections intra-dermiques d'antigène, chez des malades atteints de maladie de Nicolas-Favre, qui ont été traités par nos Maîtres les Professeurs Margarot et P. Rimbaud.

Chapitre III

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° I (142a31)

(du service du Professeur Margerot)

M. M..., 48 ans, entre à la clinique dermatologique le 2 mars 1931 pour adénopathies inguinales.

Le début de son affection remonte au mois d'octobre 1930, le malade ayant constaté, après un rapport sexuel l'apparition sur le gland de quelques ulcérations sans caractères morphologiques précis. Une adénite inguinale gauche se déclare aussitôt avec tendance à la suppuration. Deux incisions furent pratiquées qui donnèrent issue à quelques gouttes de liquide purulent. Vers la fin du mois de novembre, une nouvelle masse ganglionnaire apparaît dans l'aîne droite.

A l'entrée du malade à l'hôpital on constate les lésions suivantes :

A gauche, les cicatrices des incisions faites l'une au-dessus, l'autre au-dessous de l'arcade crurale. Entre elles existe une masse dure dont le centre est déjà en

voie de ramollissement. Un autre paquet ganglionnaire s'est fistulisé au-dessous de la cicatrice inférieure.

A droite se sont également développés de nombreux ganglions réunis par une périadénite importante et qui évoluent vers la suppuration. L'examen des divers appareils est par ailleurs entièrement négatif. Toutes les recherches biologiques pratiquées sont négatives :

Réactions de Hecht-Bauer, de Wassermann, de Bes-redka, intra-dermo-réaction à la tuberculine et au Dmel-cos, inoculation au cobaye.

Formule sanguine :

Globules rouges	4.016.000	-
Globules blancs	5.000	
Polynucléaires neutrophiles	68	pour cent
Polynucléaires éosinophiles	4	—
Mononucléaires	23	—
Lymphocytes	5	—
Valeur globulaire	1	
Hémoglobine	85	pour cent

Le 6 mars un ganglion est ponctionné par le Docteur Devèze. Le pus retiré estensemencé (sans résultat) sur les milieux usuels et sur les milieux de Petroff ; il servira de plus à la préparation de l'antigène selon la technique de Frei.

Contrairement à notre attente, une intra-dermo-réaction pratiquée sur le malade avec cet antigène, ne donne pas de résultat positif.

Cependant le 13 mai on commence les injections intra-dermiques. Celles-ci sont renouvelées chaque se-

maine jusqu'au 4 juillet. Elles amènent une régression rapide des adénopathies; lorsque le malade sort de l'hôpital, ayant reçu une série de 10 piqûres, on peut parler de guérison clinique.

OBSERVATION N° II (347a35)

(service du Professeur Margarot)

M. N... Mathias, 28 ans, manœuvre. Dans les antécédents du malade on note un trachome et deux chancres mous apparus en 1928.

M. N. M... entre dans le service le 7 mai 1935 pour une ulcération génitale apparue il y a quinze jours environ avec les apparences d'une simple écorchure absolument indolore. Celle-ci avait disparu spontanément puis a récidivé. Six jours plus tard le malade constata l'augmentation de ses ganglions inguinaux du côté droit.

Lors de notre premier examen l'ulcération a la forme d'une cupule de dimensions très restreintes, une lentille environ, elle siège dans le voisinage du sillon balano-préputial; ses bords sont nettement surplombants et légèrement indurés. Le fond de l'ulcération ne présente aucun des caractères rappelant le chancre mou. Dans l'aîne gauche, on constate la présence d'un ganglion douloureux, adhérent; à droite, il existe quelques petits ganglions mobiles et sans caractères particuliers.

L'ultra-microscope ne décèle pas la présence de tréponèmes.

Une intra-dermo-réaction de Frei pratiquée le 16 mai avec l'antigène humain, déjà ancien et non conservé à la glacière, ne donne qu'un résultat douteux qui est considéré comme négatif. Les réactions sérologiques de Bordet-Wassermann et de Hecht-Bauer sont négatives, celle de Kahn (réaction présomptive) est légèrement positive. Le malade sort de l'hôpital le 28 mai, mais doit rentrer le 4 juin par suite de l'augmentation rapide de l'adénopathie inguinale gauche. Les ganglions sont devenus douloureux et ont tendance à s'immobiliser sur les plans profonds. Toutefois la peau qui les recouvre a conservé ses caractères normaux. Dans le sillon balano-préputial, il existe quelques petites ulcérations paraissant répondre à des vésicules d'herpès ulcérées. Une nouvelle intra-dermo-réaction est effectuée avec de l'antigène simien récemment préparé; celle-ci est fortement positive, se traduisant par une papule infiltrée qui persiste quatre jours.

Le 23 juin, après la quatrième piqûre, l'adénopathie a considérablement diminué, la périadénite s'est résorbée et le malade n'éprouve aucun signe subjectif. La thérapeutique dut être interrompue après la cinquième injection faite d'antigène; puis reprise 15 jours plus tard. Trois nouvelles injections amènent une fonte presque totale des ganglions.

Le malade sort guéri le 4 août 1935. Son affection a donc au total duré trois mois, sans jamais avoir évolué vers le ramollissement ganglionnaire ou la suppuration.

OBSERVATION N° III (908a35)

(service du Professeur Margarot)

M. B... Stephan, 25 ans, est traité régulièrement pour spécificité depuis 1933 au dispensaire antivénérien; ses réactions sérologiques sont entièrement négatives depuis deux ans.

Le malade se fait hospitaliser le 25 mai 1935 pour une adénopathie douloureuse de l'aîne droite. On constate effectivement dans cette région de nombreux ganglions volumineux, durs, mobiles sous la peau, mais adhérant aux plans profonds. La palpation permet de déceler également la présence de quelques ganglions dans la fosse iliaque. Il n'existe aucune lésion dans la zone anogénitale et le diagnostic de la maladie de Nicolas-Favre est envisagé.

Une intra-dermo-réaction au Dmelcos est négative. Par contre, la réaction de Frei est fortement positive.

Le 13 juin la masse ganglionnaire a considérablement augmenté de volume, la peau sous-jacente devient violacée et adhérente. La palpation digitale met en évidence quelques points de ramollissement et le 16 juin, on doit pratiquer une ponction qui ne permet toutefois de retirer que 2 cm³ de pus mêlé à du sang. Depuis le 7 juin on a commencé la thérapeutique par des injections de 1 à 2/10 de cm³ d'antigène simien dans le derme; elles donnent lieu à une infiltration papuleuse de 1 centimètre de diamètre environ, entourée d'une auréole inflammatoire érythémateuse.

Les injections sont renouvelées chaque six jours; les premières réactions demeurent visibles pendant une semaine, par la suite elles s'atténuent plus rapidement et en trois jours environ l'infiltration papuleuse disparaît. Quelques applications locales d'air chaud complètent cette thérapeutique. L'amélioration des signes locaux fut relativement rapide si l'on tient compte de l'importance de l'adénopathie; aucune fistule ne s'établit après la ponction, aucun orifice ne se forma.

Progressivement les signes inflammatoires disparaissent et après avoir reçu 12 injections intra-dermiques, le malade sort de l'hôpital le 20 août 1935; il ne conserve plus que quelques petits ganglions mobiles, indolores; toute périadénite a disparu.

OBSERVATION N° IV (437a35)

(service du Professeur Margerot)

M. K. Bazil, 34 ans, mineur. Depuis deux mois ce malade présente dans l'aîne droite deux volumineuses masses ganglionnaires, l'une d'elles s'est ouverte spontanément et s'est fistulisée, l'autre a été incisée par le médecin traitant. Aucune tendance à la cicatrisation ne se dessinant, le malade entre d'abord dans le service de chirurgie générale du Professeur Massabuau où une intra-dermo-réaction de Frei est pratiquée. Celle-ci s'avé-

rant fortement positive, le malade nous est adressé le 18 juin 1935.

Les lésions sont caractéristiques; l'adénopathie, extrêmement volumineuse à droite, s'est fistulisée en de nombreux points. D'autre part, l'incision chirurgicale a laissé une plaie atone, à bords déchiquetés. Il existe enfin une adénopathie inguinale gauche importante. Nous prescrivons la même thérapeutique que chez les autres malades, c'est-à-dire des injections intra-dermiques de 2/10 de cm³ d'antigène simien, qui sont renouvelées chaque semaine.

Très rapidement les fistules se tarissent, la plaie opératoire se cicatrise, la masse ganglionnaire fond véritablement sous nos yeux. Le 13 juillet 1935, après avoir reçu cinq injections seulement, le malade sort guéri de notre service.

(Les observations N° I à IV ont été publiées dans *Les Archives de la Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, séance du 20 mars 1936, par nos Maîtres les Professeurs Margarot et P. Rimbaud).

OBSERVATION N° V (698a34)

(service du Professeur Margarot)

M. Tr... P..., 19 ans, apprenti manœuvre, est malade depuis le mois de septembre 1934. A ce moment il a

aperçu une lésion ayant la dimension d'une tête d'épingle siégeant à 5 heures dans le sillon balano-préputial. Cette lésion indolore aurait apparu un mois après un contact dans une maison de tolérance. Ensuite, l'attention du malade est attirée par une adénopathie inguinale double légèrement douloureuse à la pression, du volume d'une cerise environ, qui s'est fistulisée à la peau un mois après l'apparition de l'ulcération. Le malade est vu pour la première fois dans le service de dermatologie le 6 novembre 1934. A ce moment, on constate dans le pli de l'aîne des bosselures de teinte violacée irrégulières, elles sont en certains points entremêlées de petites rétractions de la peau. Le sommet de quelques-unes d'entre elles présente un petit pertuis par lequel s'écoule un peu de liquide. Cette adénopathie est adhérente à la peau et aux plans profonds. Le malade n'ayant pas eu de chancre, ses réactions sérologiques sont négatives, ceci nous permet d'éliminer le diagnostic d'une adénopathie d'un accident primaire ou d'une chancrelle. Le liquide provenant de pertuis ganglionnaires ne présente pas de caractères bacillaires. Les ganglions sont séparés et indépendants. Chacun d'eux donne lieu à une petite saillie et paraît creusé d'une cupule, ce qui démontre bien leur caractère individuel et permet d'éliminer la bacilliose ganglionnaire. Nous nous orientons vers le diagnostic de la maladie de Nicolas-Favre. En plus, ce qui confirme notre diagnostic, c'est le caractère majeur de l'adénopathie, sa suppuration intra-ganglionnaire et la présence de ganglions dans la profondeur du bassin.

Le 15 novembre 1934, à l'examen de l'adénopathie, on constate un petit point blanchâtre donnant très peu

de pus; on pense à une infection secondaire et le malade reçoit comme traitement: air chaud et émétine 0 gr. 02, 0 gr. 04, 0 gr. 06.

Le 3 janvier 1935, le malade est adressé dans le service de chirurgie générale du Professeur Riche; on n'a pas fait d'exérèse, le seul traitement a consisté en compresses de sérum hypertonique. Le 14 février le malade rentre dans le service de dermatologie. Il ne persiste plus qu'une ulcération superficielle d'un rouge vif d'un diamètre de deux cm., bourgeonnant à la surface. Nous continuons l'émétine et l'air chaud jusqu'au 4 mars; à cette date une intra-dermo-réaction de Frei est négative. Le 6 mars, on pratique une intra-dermo-réaction de Frei à l'antigène simien, celle-ci se montre très positive le lendemain et persiste encore pendant 14 jours. Ces réactions sont continuées encore le 13, le 21, le 28 mars. Toutes ces réactions se sont montrées positives. L'adénopathie a diminué et le 30 mars 1935 le malade sort guéri du service, après avoir reçu 5 injections intra-dermiques de l'antigène simien.

OBSERVATION N° VI (602a36)

(service du Professeur Margarot)

M. Es... Ge..., 33 ans, valet de chambre, est vu à la consultation pour la première fois le 1^{er} octobre 1936, pour une adénopathie inguinale gauche, qui aurait ap-

paru au mois de septembre. A l'examen on constate que la région inguinale gauche est de coloration rouge vif, les ganglions forment un bloc adhérent à la peau et aux plans profonds. L'examen ne permet pas de constater des lésions inflammatoires des membres inférieurs ni de la zone génitale, ni de la région périnéale, ni de la région ano-rectale pouvant laisser supposer une adénopathie satellite. Il existe aussi une adénopathie iliaque profonde. Tous les examens par ailleurs se montrent négatifs. On pense à une maladie de Nicolas-Favre, et le 8 octobre on fait une intra-dermo-réaction à l'antigène de Frei, qui est négative le 10. Le malade se plaint d'une douleur siégeant sous la malléole péronière droite. A l'examen, le sillon rétro-malléolaire est légèrement empâté, les mouvements actifs et passifs du pied droit sont douloureux. La température prise le soir même est de 38° - $39^{\circ}2$. Deux ours plus tard, cette douleur s'irradie dans toute la jambe gauche, on pense à un accès rhumatismal.

Le malade reçoit 3 grammes de salicylate de soude par jour ; mais les douleurs articulaires après une courte accalmie reprennent de nouveau. Le salicylate étant mal supporté, on administre du salyfrène. En même temps on pratique à nouveau une intra-dermo-réaction à l'antigène de Frei ; la deuxième injection, est douteuse, pour devenir positive après la troisième tentative faite le 19 octobre 1936 et la quatrième le 27 du même mois. L'état local est satisfaisant ; il ne s'est produit aucune perforation, mais les arthralgies persistent au genou gauche et au cou de pied gauche, qui est enflé, présentant les signes d'une synovite. Cet état dure jus-

qu'au 7 novembre. A ce moment la température baisse, et les douleurs commencent à s'atténuer.

Ces douleurs se sont montrées d'une docilité relative vis-à-vis du salicylate de soude, mais étant donné leur parallélisme avec les manifestations cliniques et surtout avec la température, il paraît logique de les rattacher à la maladie de Nicolas-Favre.

Le malade continue à recevoir les injections de l'antigène de Frei à la dose de 2/10 de cm³. Les réactions sont négatives, la température baisse, les arthralgies disparaissent et le malade sort le 25 décembre 1936 du service, après avoir présenté une maladie de Nicolas-Favre, avec manifestations articulaires, guéri par les injections de l'antigène de Frei, qu'il a reçues au nombre de treize.

OBSERVATION N° VII (103a36)

(service du Professeur Margerot)

M. Ba... P... 34 ans, serrurier aurait eu un rapport sexuel il y a 3 mois. Depuis dix jours aurait apparu une adénopathie inguinale bilatérale avec douleurs lombaires.

A l'examen, en dehors de cette adénopathie, au niveau de laquelle la peau est rouge et adhérente, on note l'existence d'une petite ulcération ayant le diamètre

d'une tête d'épingle siégeant au niveau du sillon balano-préputial, dont la base est légèrement cartonnée.

Les réflexes sont vifs, il existe une légère réaction méningée (douleur et raideur de la nuque). Les réactions sérologiques sont négatives, sauf celles de Meini-cke-micro et macro-réaction qui se montrent faiblement positives.

Le 3 octobre le malade se plaint d'inappétence, de transpiration, surtout nocturne, avec frisson et température 38°2. Une ponction lombaire est faite deux jours plus tard. Tous les examens du liquide céphalo-rachidien donnent des résultats négatifs. En même temps l'adénopathie se fistulise, laissant s'écouler un peu de sérosité. On pratique une première intra-dermo réaction de Frei qui se montre négative, et à la deuxième faite le 10 octobre, elle est positive. Nous avons ponctionné un bubon non fistulisé le 12 octobre: toutes les recherches bactériologiques se sont montrées négatives. Le malade reçoit en tout 14 injections d'antigène de Frei et les ganglions disparaissent; un petit suintement persiste encore. On administre une série d'injections d'anthiomaline (série de douze injections) et le malade sort guéri du service le 10 février 1937, les lésions ne suivant plus.

OBSERVATION N° VIII (30a38)
(service du Professeur Margarot)

M. Es... Th... 27 ans, garçon de café, était hospitalisé dans le service du Professeur Massabuau depuis le 4 décembre 1937, pour une adénopathie inguinale droite apparue il y a huit jours et paraissant être consécutive à une inflammation passagère de la région ano-rectale. Cette adénopathie a évolué avec un état fébrile à 38°-38°5 (maximum), et s'est ramollie en partie sous l'action de pansements humides. Plusieurs ponctions ont été faites et ont évacué du pus bien lié, jaunâtre, non fétide et dont les examens bactériologiques n'ont montré ni présence de bacilles de Koch, ni autres germes, même après homogénéisation et cultures (sur gélose, ascite, bouillon).

Une intra-dermo-réaction de Frei faite le 17 décembre 1937 fut négative. L'adénopathie avait presque entièrement disparu, et le malade sort du service le 3 janvier 1938. Mais l'apparition d'une adénopathie double, quelques jours plus tard, l'oblige à se faire hospitaliser à nouveau. L'adénopathie droite est plus étendue que celle du côté gauche et comme toujours sensible à la palpation.

Es... Th... est vu dans le service du Professeur Margarot le 15 janvier 1938; à l'examen on constate des masses bosselées du côté droit et du côté gauche. Ces bosselures se révèlent non seulement par la palpation, mais apparaissent très nettement à l'œil nu. Les gan-

glions forment des saillies inégales, irrégulières, avec un ramollissement partiel. Dans la région anale on constate un bourrelet qui n'est pas la lésion minuscule qui existe à l'origine de la maladie de Nicolas-Favre. Cette lésion entraînerait plutôt vers l'hypothèse d'une chancrelle, il n'a pas d'autres ulcérations ailleurs. Les caractères des lésions du côté droit entraîneraient vers cette hypothèse; celle du côté gauche, ainsi que l'existence de ganglions dans le bassin, inclinent au diagnostic de la maladie de Nicolas-Favre.

Une intra-dermo-réaction au Dmelcos faite le 18 janvier est négative. Les réactions sérologiques sont négatives sauf celles de Kahn (réaction présomptive) ++, Vernes résorcine: 62.

L'adénopathie inguinale gauche semble plus superficielle depuis deux jours, et actuellement les ganglions augmentent des deux côtés, tant et si bien que le tableau ressemble de plus en plus à une adénopathie de la maladie de Nicolas-Favre. Dans la région anale, dans le cadran inférieur droit, existe une ulcération torpide recouverte d'une sécrétion purulente, épaisse, bordée d'une ou de deux végétations qui ressemblent à des condylomes. Une ponction d'un ganglion à gauche est pratiquée, le pus est prélevé en vue de préparer l'antigène. Le 21 janvier une intra-dermo-réaction de Frei est faite qui est positive, elle est renouvelée tous les six jours, avec le même résultat. Le jour où la réaction de Frei a été faite, l'adénopathie s'est fistulisée à la peau et a coulé abondamment dans la nuit.

Après la troisième injection de l'antigène nous avons pu constater, un affaissement considérable de l'adénopa-

thie et en même temps l'anite s'est améliorée. Par la fistule, s'écoule une sérosité ne ressemblant en rien à du pus retiré lors de la première ponction. Le 23 janvier nous avons fait une nouvelle ponction d'un ganglion apparu le 16, nous avons retiré du pus semblable à celui de la ponction précédente.

Au début du mois de mars apparaissent de nouveaux ganglions à droite. Nous espaçons les injections de l'antigène, une par semaine, et dans les intervalles nous administrons deux injections d'anthiomaline. A la suite nous constatons une diminution de volume des ganglions dans les deux fosses iliaques, et les ganglions superficiels sont également moins perceptibles, mais une nouvelle fistule apparaît à droite. Le 5 avril à l'examen de la région anale nous avons constaté que, le raphée médian s'épaissit en arrière pour prendre la forme d'un condylome allongé qui, tout à fait à sa partie postérieure, se trouve fendu par une plaie longitudinale. Cette ulcération est d'une coloration rose vif avec des plaques blanchâtres cicatricielles. Elle est profonde de un à deux cm. La longueur de la fente est de 6 à 8 cm., et pour voir l'ulcération, il faut bien écarter les lèvres de la plaie. Sur la partie droite de l'anus, on trouve un condylome analogue, creusé d'une petite ulcération arrondie de même caractère. Cette deuxième lésion a l'air de pénétrer dans la profondeur du canal anal mais en réalité ne s'y enfonce pas. Ces lésions restent sur la marge de l'anus.

Une biopsie est faite, l'examen anatomo-pathologique du Docteur Guibert révèle « En surface, un degré important de papillomatose ; dans le chorion ce qui frappe ce

sont des manchons lympho-plasmo-histocytaire parfois très denses autour des vaisseaux sanguins très nombreux du reste. Plus bas, au niveau de la région du pédicule, on observe des nodules à polynucléaires (micro-abcès ?) Nous n'avons pas cependant vu de micro-abcès typiques de la maladie de Nicolas-Favre, comme on en observe par exemple dans les ganglions inguinaux. »

Le 15 avril 1938 le malade présente des douleurs articulaires, et nous arrêtons les piqûres d'anthiomaline, qu'il a reçues au nombre de treize.

Après la quatorzième injection de l'antigène de Frei, la réaction n'apparaît plus que le quatrième jour, elle est tardive et d'intensité plus faible. On ne note plus la grosse papule inflammatoire que l'on avait au début du traitement, mais une tache d'apparence éteinte. Le malade semble s'être désensibilisé. L'adénopathie inguinale s'est affaïssée, la suppuration a fortement diminué, il ne persiste qu'un léger suintement. Le 28 avril 1938, l'adénopathie inguinale droite s'est complètement affaïssée, celle du côté gauche a encore augmenté de volume et suinte un peu. Depuis quatre jours, le malade présente de la diarrhée assez douloureuse s'accompagnant d'un léger ténesme rectal, d'autre part la palpation de la région abdominale montre une certaine sensibilité profonde au niveau du colon sigmoïde. L'examen local de la région anale montre que le puits qui siégeait sur la marge de l'anüs ne s'est pas comblé, il présente des bords déchiquetés et un fond sanieux. Le malade est vu à la consultation gastro-entérologique dans le service du Professeur Baumel. A l'examen rectoscopique on constate que « Le tube rectoscopique pé-

rière facilement à travers le sphincter anal dans la cavité rectale. On le fait progresser sans trop de mal jusqu'à 25 cm. de l'anus. Sur tout ce trajet on voit une muqueuse absolument saine; on ne voit ni ulcération ni néoformation. Un cathétérisme rétrograde pratiqué en retirant le tube ne permet pas de faire d'autres constatations jusqu'à 4 ou 5 cm. du sphincter anal. A ce niveau on trouve une prolifération grosse à peu près comme un haricot et qui fait suite à une ulcération située sur la face antérieure du rectum. Cette ulcération saigne facilement et le simple passage du rectoscope fait produire une exsudation hémorragique assez importante. Un peu sur la face latérale du rectum on voit aussi des portions ulcérées qui sont recouvertes d'un enduit plus ou moins sanieux. Au niveau de la région hémorroïdaire il n'y a rien, on ne voit pas d'hémorroïdes importantes. On trouve sur la face antérieure de l'anus la petite ulcération qui a déjà subi une diathermo-coagulation. »

Le malade reçoit comme traitement à l'heure actuelle: injections de l'antigène de Frei, (nous sommes à la 17^e injection) des lavages rectaux au bleu de méthylène à 1/500^e.

Il persiste sur la région inguinale gauche une petite fistule, la palpation montre cependant que la région est à peu près libre.

Le malade est considéré comme non guéri.

Cette persistance des lésions a justifié l'adjonction de thérapeutiques adjuvantes par l'anthiomaline, par le salicylate de soude et de traitements locaux. Elle est attribuée à l'existence des foyers virulents dans le rectum et sur la marge de l'anus. Il est cependant intéres-

sant de noter que l'amélioration a été immédiate et rapide avec les injections intra-dermiques de l'antigène de Frei et qu'aucune autre thérapeutique n'a permis d'obtenir de meilleurs résultats.

OBSERVATION N° IX

Malade du Professeur Baumel

(in thèse de SIMORRE)

M. X... 31 ans. Vu pour la première fois par M. le Professeur Baumel en 1931. A ce moment, il se plaint de troubles gastriques, qui se caractérisent par : des lenteurs de digestions accompagnées de céphalées, des douleurs gastriques plus ou moins importantes. Deux selles par 24 heures. Douleur dans la région abdominale droite, alternative de diarrhée et de constipation, selles colorées, urines acajou.

A l'examen : abdomen, région vésiculaire sensible point de Murphy sensible. Radiographie faite en 1931 après potion bromurée : vésicule pas visible 5 heures après l'ingestion de la potion, par ailleurs rien à signaler.

Le malade après un traitement approprié est perdu de vue pendant quatre années consécutives. En février 1935 le malade se présente de nouveau chez M. le Professeur Baumel pour crises vésiculaires, alternatives de

diarrhée et de constipation, pas d'ictère Amaigrissement de 7 kg. Rectoscopie: le tube rectoscopique pénètre mal dans le rectum le malade souffre. Quelques proliférations au niveau de la région ano-rectale. Prélèvement: (examen par le Docteur Guibert) pas de prolifération maligne ni spécifique.

En mars 1935 le malade présente des signes d'un rétrécissement rectal.

Rectoscopie sous-anesthésie générale: à quatre ou cinq cm. de l'anus rétrécissement très marqué, qui saigne facilement. Rectite hypertrophique vérifiée anatomopathologiquement.

Réaction de Frei négative.

Traitement local: diathermie, pansements rectaux, diathermo-coagulation des polypes. Trois mois plus tard, pas d'amélioration notable des réactions hypertrophiques de la muqueuse anale.

Réaction de Frei positive.

Rectoscopie en mai 1936: amélioration indiscutable de la rectite inflammatoire, le rectoscope de 20 cm. passe difficilement. Anus iliaque opéré par M. le Professeur Roux le 22 décembre 1937. Depuis amélioration. A ce moment on commence le traitement par l'antigène de Frei. On fait une série de dix injections intra-dermiques de l'antigène simien, une injection tous les six jours, tantôt au bras droit, tantôt au bras gauche. Chaque injection est suivie d'une réaction locale positive. Au début les injections intra-dermiques semblent provoquer une recrudescence des symptômes rectaux qui persistent quelques jours (huit jours environ) et puis rentrent dans l'ordre. Le malade soulagé par son anus ilia-

que ne se plaint plus de son rectum mis ainsi au repos. L'état général paraît meilleur.

Actuellement on a arrêté le traitement par l'antigène de Frei, il sera repris dans deux mois, après vérification rectoscopique de l'état de la muqueuse rectale.

Au total les diverses méthodes de traitement antérieurement employées n'ont pas donné de résultats appréciables et c'est seulement lorsque les injections intra-dermiques d'antigène de Frei, leur ont été adjointes qu'une amélioration très nette a été constatée.

Chapitre IV

Résultats

Sur huit malades dont les observations ont été citées précédemment, nous avons constaté sept résultats excellents. La guérison a été obtenue en un à six mois.

Seul, un cas d'échec partiel que nous avons constaté chez un malade (voir observation N° VIII), peut être attribué à la persistance de foyers importants dans le rectum et sur la marge de l'anús. Chez ce malade l'adénopathie a rétrocéde en un mois environ. Au moment où l'on croyait la guérison complète quelques ganglions nouveaux sont apparus, de petite dimension et l'un d'eux s'est fistulisé. A partir de ce moment, ni la continuation des injections de l'antigène de Frei, ni les injections d'anthiomaline, ni les injections de salicylate de soude, ni le traitement local de la région ano-rectale par la diathermo-coagulation, et par des lavages au bleu de méthylène, n'ont pu amener la fermeture de la fistule. Celle-ci est assez singulière, il s'agit d'un pertuis de la largeur d'une tête d'épingle sans rétraction de la peau, siégeant dans l'aîne gauche et laissant sourdre par un petit orifice une goutte d'un liquide séro-purulent. Il s'agit d'une forme résistante et si l'on peut dire que le résultat de la thérapeutique biologique se trouve incomplet, les autres méthodes que l'on avait substituées ne se sont pas montrées supérieures.

Chapitre V

Considérations pathogéniques et thérapeutiques

La maladie de Nicolas-Favre est une maladie infectieuse à virus spécifique. Elle n'est point une maladie locale; dépassant la zone génito-rectale, elle peut en effet réaliser des atteintes diverses. De plus nous savons que la participation à la lutte de l'organisme tout entier s'extériorise par l'apparition d'une réaction d'allergie, la réaction de Frei.

Le virus granulomateux ayant des propriétés antigéniques certaines, il apparaissait donc logique de favoriser dans l'organisme la formation d'anticorps par l'injection de doses minimales de cet antigène. La méthode a donc la prétention d'avoir une action essentiellement spécifique.

Effectivement, au cours des diverses tentatives réalisées antérieurement on a surtout utilisé la voie intraveineuse. Ces diverses injections provoquent une élévation thermique rapide et assez considérable. Dès lors le mécanisme de l'effet thérapeutique devient obscur. Choc? Action pyrétique? Action spécifique?

La voie intra-dermique semble éliminer les deux premiers de ces effets car une réaction générale n'a jamais accompagné les injections.

En absence de tout agent médicamenteux vraiment spécifique une méthode de vaccino-thérapie se justifie donc.

La méthode des injections intra-dermiques ne peut avoir la prétention de représenter une méthode exclusive de traitement.

La seule conclusion que nous voulions tirer c'est qu'elle n'est pas inférieure aux autres par les résultats obtenus. Comme elles, elle comporte des succès et des échecs.

En présence de l'importance et de la variété des lésions, la combinaison de plusieurs agents thérapeutiques s'impose souvent. Dans les formes de début, pauciganglionnaires les injections d'antigène de Frei peuvent suffire. Par suite on aura intérêt à combiner cette méthode à la chimio-thérapie et à la radio-thérapie qui paraissent en renforcer les effets.

Signalons enfin un fait particulièrement intéressant : la répétition des injections intra-dermiques provoque la disparition des réactions locales au lieu d'injection. Ce phénomène peut se rapprocher de celui observé à la suite des injections intra-veineuses d'antigène de Frei ou de Dmeleos, qui progressivement ne déclanchent plus que des réactions thermiques atténuées.

Il s'agit vraisemblablement d'un phénomène de desensibilisation, la réaction locale n'étant que le témoin de l'état de sensibilisation du sujet. Malgré la négativité de ces intra-dermo-réactions l'effet curateur se poursuivait dans l'organisme.

Il y a en effet à envisager le résultat immédiat et les résultats ultérieurs.

Il ne suffit pas de cicatriser une adénopathie mais d'éviter les redoutables complications qui peuvent survenir de nombreuses années après. Nous ne pouvons juger jusqu'à présent que de l'effet immédiat.

Il est certain que dans ces conditions l'extirpation peut paraître le procédé le plus rapide et le plus efficace.

Lors de la Réunion Dermatologique de Marseille du 3 mars 1938, consacrée à la maladie de Nicolas-Favre l'opportunité et l'efficacité du traitement chirurgical furent discutées.

Notre Maître le Professeur Margarot fit remarquer que l'extirpation d'une masse ganglionnaire ne pouvait à elle seule réaliser la guérison de l'affection, en rappelant que l'exérèse du chancre ou de l'adénopathie syphilitique n'a jamais guéri la vérole. Le Professeur Favre fit alors observer qu'au cours des interventions, les chirurgiens ouvrent de multiples foyers purulents dont le liquide virulent se répand dans les tissus où il sera progressivement absorbé. Un certain effet antigénique serait ainsi réalisé, qui compléterait l'action opératoire. C'est une confirmation indirecte particulièrement autorisée de la valeur du traitement biologique.

Conclusions

La thérapeutique de la maladie de Nicolas-Favre par les injections intra-dermiques d'antigène de Frei donne des résultats qui ne sont pas inférieurs et qui nous paraissent même supérieurs à ceux de la chimio-thérapie. Si un traitement local, chirurgical ou par l'électro-coagulation paraît réussir, elle ne peut que le compléter utilement.

Le traitement par les injections intra-dermiques d'antigène de Frei nous apparaît comme une méthode spécifique, (il s'agit d'une action antigénique pure, et non d'un phénomène de choc) et curative dans de nombreux cas.

Notre méthode ne provoque pas ni réactions thermiques ni réactions locales violentes chez les malades soumis au traitement, contrairement à la méthode par les injections intra-veineuses d'antigène de Frei.

De toute façon la prolongation des injections intra-dermiques d'antigène de Frei nous paraît le meilleur moyen d'éviter les complications à venir. Il y aurait donc, pour les malades atteints de maladie de Nicolas-Favre, tout avantage à employer la méthode suivie dans les cas qui ont fourni les observations citées au cours de notre travail.

Bibliographie

- ALTMAN et FILOT. — *Archives of dermatology and syphilology*.
Vol. XXXVI, n° 5, 1932, p. 868.
- DELBET, P. BEAUVY et MENENGAUX. — *Bull. de l'Acad. de Médecine*, n° 37, 1923.
- DE GREGORIO. — Le traitement de la maladie de Nicolas et Favre avec l'antigène de Frei par voie veineuse.
Ann. Mal. Vén., n° 32, juin 1937, p. 413-420.
- CH. FLANDIN et JUDE TURFIAF. — La thérapeutique de la maladie de Nicolas et Favre par les injections d'antigène lympho-granulomateux. *Bull. Soc. Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, n° 2, février 1936, p. 333. See du 6 février 1936.
- Technique et valeur diagnostique de la réaction de Frei dans la maladie de Nicolas et Favre. *Bull. Soc. Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, n° 2, février 1936. See du 6 février 1936.
- GAY-PRIETO J. — Zur behandlung der Lymphogranulomatosis inguinalis mit spezifischen antigen. *Dermat. Wochenschr.*, n° 95, 16 July 1932, p. 1056-1063.
- Traitement biologique de la lymphogranulomatose subaiguë par les injections intra-veineuses d'antigène spécifique. *Archivos de Medicina Chirurgia y especialidades*, 3 décembre 1932,

- HELLERSTROM Sven. — Allergie de la peau dans la maladie de Nicolas et Favre. *Bull. Soc. Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*. Décembre 1931. Réunion dermatologique de Strasbourg, 8 mars 1931.
- JAUSION H. — Essai de traitement de la maladie de Nicolas et Favre par l'antigène de Frei (à propos de 4 cas). *Bull. Soc. Française de Dermatologie et Syphiligraphie*, n° 2, février 1936. See du 6 février 1936, p. 307.
- KITCHEVATZ Milan. — Une réaction allergique dans la maladie de Nicolas et Favre. *Bull. Soc. Franç. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1927, p. 874.
- Auto-vaccino-thérapie dans la maladie de Nicolas et Favre. *Bull. Soc. Franç. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1927, p. 875.
- La spécificité des réactions allergiques dans la maladie de Nicolas et Favre. *Bull. Soc. Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1928, p. 57.
- LEVADITI, RAVAUT, LÉPINE et Mlle SCHÖEN. — Etude biologique et pathogénique de la maladie de Nicolas et Favre. *Soc. de Biologie*, t. XLVIII, n. 1. *Ann. de l'Institut Pasteur*, janvier 1932, p. 27.
- MARGAROT J. et RIMBAUD P. — Le traitement de la maladie de Nicolas et Favre par les injections intra-dermiques d'antigène simien. *Soc. des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditer.*, 17 année, fasc. V, mai 1936. See du 20 mars 1936. Réunion dermatologique à Marseille, du 3 mars 1938.
- MAISLER Alfred. — Les injections intra-veineuses d'antigène lymphogranulomateux au cours de la maladie de Nicolas et Favre. *Thèse de Paris*, 1933, 208.

- NICOLAS, FAVRE et LEBEUF. — L'intra-dermo-réaction aux divers antigènes spécifiques. Ses modalités. Ses variations au cours de l'association avec la syphilis et chancrelle. *Bull. Soc. Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, décembre 1931. Réunion de Strasbourg, du 8 mars 1931.
- RAVAUT P. et René CACHERA. — Bubon chancrelleux et maladie de Nicolas et Favre. *Ann. de Dermatologie*, série VII, t. III, n° 2, février 1932.
- RAVAUT et LEVADITI. — Les injections intra-veineuses de l'antigène lymphogranulomateux. Intérêt, diagnostique et thérapeutique. *Soc. Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 7 juillet 1932.
- SEZARY et Georges LÉVY. — L'intra-dermo-réaction de Frei. *Progrès Médical*, 12 décembre 1936, n° 50, p. 1929.
- SIMORRE. — Contribution à l'étude de la maladie de Nicolas et Favre dans sa localisation ano-rectale. *Thèse de Montpellier*, 1938, 16.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,

j'ai lu la thèse ayant pour titre :

Traitement de la maladie de Nicolas-Favre

par l'antigène de Frei

en injections intra-dermiques

par Szymon KESZBAUM

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression

Montpellier, le 8 Juin 1938

le Professeur, MARGAROT.

Vu :

Montpellier, le 8 Juin 1938

le Doyen,
EUZIÈRE.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 9 Juin 1938

Le Recteur,
PARISELLE.

